

Stabil Angina Pektorisli Hastalarda Diltiazem Tedavisi: Plasebo Kontrollü Bir Çalışma *

Uz. Dr. M. Giray KABAKÇI, Doç. Dr. Ali OTO, Prof. Dr. Erdem ORAM,
Prof. Dr. Aydın KARAMEHMETOĞLU, Prof. Dr. Aysel ORAM,
Prof. Dr. Şevket UĞURLU

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara

ÖZET

Bu çalışmada kalsiyum kanal blokörü olan diltiazemin, stabil angina pektorisli olan 18 hastada (5 kadın, 13 erkek, ortalama yaş 53.0 ± 1.7) etkinliği araştırıldı. İki hafta plasebo, 4 hafta diltiazem ($180-360$ mg/gün) verilen hastalara başlangıçta, plasebo sonrasında ve diltiazem sonrasında bisiklet ergometrik egzersiz testi yaptırıldı. Diltiazem angina pektoris sıklığını ve sublingual nitrat tüketimini plaseboya göre önemli ölçüde azalttı ($p < 0.001$). 1 mm ST segment depresyonu, angina pektorisin başlaması için geçen süre ve toplam egzersiz süresi diltiazem ile belirgin şekilde uzama gösterdi ($p < 0.001$). Efor testi sonunda ST segmentinin başlangıç haline gelmesi için geçen süre diltiazem ile plaseboya göre kısaldı ($p < 0.001$). Egzersiz testi sırasında oluşan ST depresyonunda submaksimal ve maksimal egzersiz düzeyinde azalma gözlemlendi ($p < 0.001$). Diltiazem ile kalp hızı istirahat ve submaksimal egzersiz düzeyinde plaseboya göre azalırken ($p < 0.001$ ve $p < 0.01$) maksimal egzersiz düzeyinde değişmedi ($p > 0.05$). Kalp hızı ve sistolik kan basıncının çarpımıyla belirlenen double product değeri, istirahatte ve submaksimal eforda azalırken ($p < 0.001$ ve $p < 0.02$), maksimal eforda değişiklik göstermedi ($p > 0.05$).

Dört haftalık diltiazem tedavisinin açlık plazma şekeri, serum ALT, AST, kreatinin, ürik asit, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerinde bir değişiklik oluşturmadığı ($p > 0.05$) ve hastalarda önemli bir yan etki meydana getirmediği gözlemlendi. Bu bulgularla diltiazemin kalp yetersizliği ve ciddi ileti bozukluğu olmayan stabil angina pektorisli hastalarda önemli bir yan etki beklemezsizin güvenle kullanılabilcektir, etkin bir antianginal ilaç olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Stabil angina pektoris, diltiazem

Stabil angina pektorisde tedavinin asıl amacı miyokardın oksijen kullanımının azaltılması ve gereğinde artan oksijen ihtiyacının sağlanmasıdır. Bu amaçla kullanılan nitrat ve beta reseptör blokörü ilaçların yanısıra, miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmaları, koroner vazodilatasyon yaparak gerekli oksijen desteğini sağlamaları gibi özellikleriyle kalsiyum kanal blokörü ilaçlar da stabil angina pektorisin tıbbi tedavisinde yaygın kullanım alanı bulmuş ve iyi bir seçenek oluşturmuşlardır (1,2).

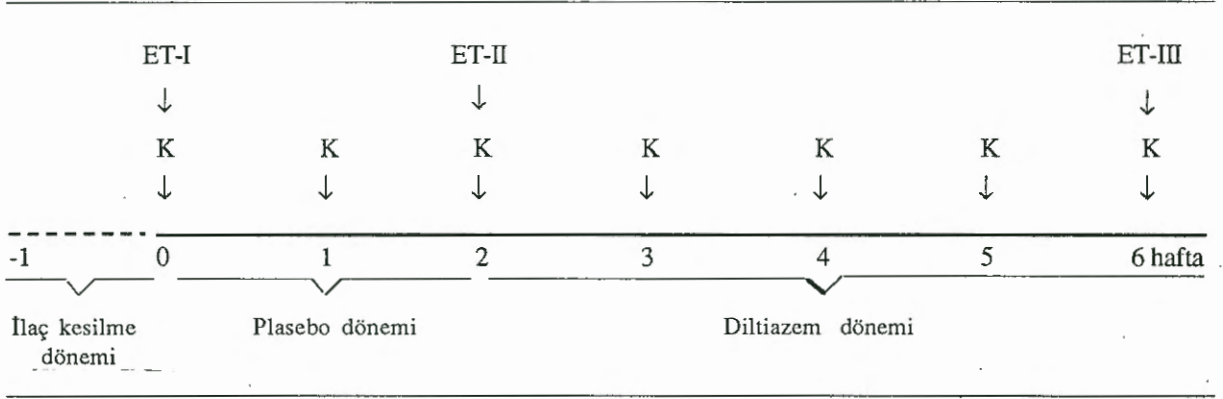
Bu çalışma, ülkemizde yakın bir geçmişte klinik kullanıma sunulan benzothiazepin türevi bir kalsiyum kanal blokörü olan diltiazemin, stabil angina pektoris tedavisindeki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 5'i kadın, 13'ü erkek, yaş ortalaması 53.0 ± 1.7 (35-60) olan 18 hasta alındı. Hastaların tümünde kronik stabil angina pektoris mevcuttu ve maksimal egzersiz testinde angina pektoris ve elektrokardiyografik olarak miyokard iskemisi oluşmaktaydı. İskeminin elektrokardiyografik belirtisi olarak, egzersiz testi sırasında ST segmentinde J noktasından başlayarak horizontal veya aşağıya doğru inen şekilde en az 80 msn süren, 1 mm ve daha fazla olan çöküklük (3) kabul edildi. Aşağıda belirtilen özellikleri olan hastalar çalışmaya alınmadı.

- 1) 3 aydan daha kısa süre önce MI geçirenler ve unstable angina pektorisli olanlar,
- 2) Konjestif kalp yetmezliği olanlar,
- 3) Orta veya ileri derecede hipertansiyonu olanlar,

* Bu çalışma 4-7 Ekim 1989 Adana Kardiyoloji Toplantısında ve 9-11 Kasım 1989 İspanya III. Uluslararası Kardiyoloji ve Kardiyak Cerrahi Kongresinde tebliğ edilmiştir. Alındığı tarih: 16 Şubat 1990



Şekil 1. Çalışma protokolü (ET: egzersiz testi, K: kontrol).

- 4) Sistolik kan basıncı 90 mm Hg'den düşük olanlar,
- 5) EKG de sol dal bloğu, atriyoventriküler blok veya sol ventrikül hipertrofisi saptananlar,
- 6) Kalp hızı istirahatte 60/dk'dan düşük olanlar,
- 7) Hasta sinus sendromu olan hastalar,
- 8) Digoksin dahil antiaritmik ilaç kullanan hastalar,
- 9) Valvuler veya konjenital kalp hastalığı olanlar,
- 10) Efor yapmasını engelleyecek sistemik hastalığı olan hastalar.

Hastaların almakta olduğu tüm ilaçlar çalışmaya başlamadan 1 hafta önce kesildi ve dilaltı nitrat dışında ilaç kullanılmasına izin verilmedi. Çalışma protokolü 1 haftalık ilaç kesilme dönemini takiben, tek-kör olarak verilen 2 haftalık plasebo ve 4 haftalık diltiazem döneminden oluşmaktaydı (Şekil 1). Plasebo döneminin başında (I), plasebo döneminin sonunda (II) ve diltiazem döneminin sonunda (III) hastalara efor testi yaptırıldı, göğüs filmleri çekildi ve kan örnekleri alındı. Altı haftalık çalışmanın başlangıcında ve çalışma boyunca her hafta hastalar kontrole çağırıldı, öykü alındı, fizik inceleme yapıldı ve EKG çekildi. Diltiazem döneminin ilk haftası içinde başlangıçta 180 mg/gün olarak verilen diltiazem dozu, antianginal etkiden yeteri kadar yarar görmediğini belirten hastalarda artırıldı ve 4 hastada 360 mg/gün dozuna kadar çıkılarak tedaviye devam edildi.

I., II. ve III. egzersiz testi her hasta için günün aynı saatinde, 20-22°C oda sıcaklığında, postabsorptif dönemde, diltiazem dozundan 3 saat sonra, yatar pozisyonda ve bisiklet ergometri olarak uygulandı (4,5). Egzersiz testinden önceki 4 saat içinde dilaltı nitrat alınmasına izin verilmedi. 25 watt'lık başlama

yükünü takiben her 3 dk'da bir 25 watt yük artırımı yapıldı. İstirahatte, test boyunca her 3 dk'da ve test bitiminden sonra ST segmenti istirahat durumuna gelinceye kadar her dakika EKG çekildi, kan basıncı ölçüldü. Tüm egzersiz testi boyunca kalp ritmi monitorize edildi. Egzersiz testi orta şiddette angina pektoris, yorgunluk, dispne, arka arkaya 3 veya daha fazla ventriküler erken atım veya sistolik kan basıncında bir önceki aşamaya göre 20 mmHg veya daha fazla düşme meydana geldiği zaman sonlandırıldı.

Çalışma bitiminde her üç egzersiz testi için total egzersiz süresi, A.P. başlama süresi, ST segmentinin 1 mm depresyonuna kadar geçen süre, maksimum ST çökmesinin ortaya çıkma zamanı, ST segmentinin düzlenme zamanı (ST recovery time) belirlendi. Kalp hızı (KH), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), KH x SKB değerleri istirahatte, maksimal egzersizde ve bir önceki yük dönemi olarak belirlenen submaksimal egzersizde (5) hesaplandı. Ayrıca I., II. ve III. EKG'lerde PR süresi, QRS süresi ve QTc süresi hesaplandı

I., II., III. grup kan örneklerinde açlık plazma şekeri (APŞ), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), total kolesterol, trigliserid düzeyleri enzimatik, ürik asit ve kreatinin düzeyleri ise kimyasal yöntemle Dacos™ Biyokimya otoanalizeri'nde ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirme için eşler arasındaki farkın önem kontrolü testi uygulandı. Değerler ortalama ± standart hata olarak belirtildi.

BULGULAR

I-Antianginal etki: 2 haftalık plasebo döneminde (Dönem I) 12.58 ± 1.00 /hafta olarak belirlenen anginal atak sayısı, 4 haftalık diltiazem döneminde (Dönem II) % 63 oranında azalma göstererek 4.69 ± 0.36 /hafta oldu ($p < 0.001$). Buna paralel bir şekilde, sublingual nitrat tüketiminde de % 81 oranında azalma görüldü ve dönem I'de 15.72 ± 1.26 adet/hafta olan tüketim dönem II de 2.93 ± 0.25 adet/hafta oldu ($p < 0.001$) (Tablo 1).

II-Egzersiz performansı ve ST segment değişikliklerine olan etkisi: Ortalama egzersiz süresi plasebo döneminin sonunda 7.76 ± 0.35 dakika iken, diltiazem tedavisini takiben 2.19 dk'lık (% 28) artış göstererek 9.95 ± 0.41 dakikaya çıktı ($p < 0.001$) (Tablo 1).

İkinci egzersiz testinde angina pektorisin başlamasına kadar ve 1 mm ST segment depresyonuna kadar geçen süreler diltiazem döneminin sonunda yapılan III. egzersiz testindeki sürelerle karşılaştırıldığında diltiazemin angina pektorisin başlamasını ve 1 mm ST depresyonuna kadar geçen süreyi istatistiksel olarak önemli oranda ($p < 0.001$) geciktirdiğini göstermekteydi (Tablo 1). Plasebo döneminin sonunda yapılan egzersiz testi sırasında oluşan ST segment depresyonunun miktarı, diltiazem döneminin sonunda submaksimal ve maksimal eforda belirgin azalma gösterdi ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Egzersiz testinin bitiminden sonra ST segmentinin istirahat düzeyine gelmesi için gereken sürede (ST segment recovery time), diltiazem tedavisiyle plasebo dönemine göre % 14.0 (0.58 dakika) kısalma

görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 1).

III. Hemodinamik Etkiler: A. İstirahat: KH ve SKB diltiazem döneminin sonunda plasebo dönemine göre önemli oranda azalma gösterirken ($p < 0.001$), DKB ında her iki dönem arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). KH ve SKB ındaki azalmaya paralel olarak, bu iki değerin çarpımıyla belirlenen ve myokardın O_2 ihtiyacını belirttiği kabul edilen hız-basınç ürünü (RPP), ⁽⁵⁾ diltiazem döneminde plasebo dönemine göre belirgin şekilde azaldı ($p < 0.001$) (Tablo 2).

B. Submaksimal Egzersiz: II. efor ile III. eforda submaksimal düzeyde ulaşılan KH istatistiksel yönden farklılık gösterirken ($p < 0.01$), SKB ve DKB yönünden plasebo ile diltiazem arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). KH'ndaki azalmanın sonucu olarak RPP diltiazem tedavisinin sonunda plasebo dönemine göre azalma gösterdi ($p < 0.02$) (Tablo 2).

C. Maksimal Egzersiz: Plasebo döneminin bitiminde yapılan efor testindeki KH, SKB, DKB, RPP değerleri ile diltiazem döneminin sonundaki KH, KSB, DKB, RPP değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

IV-EKG intervalleri üzerine olan etkileri: Diltiazem tedavisinin PR mesafesi, QRS ve QTc süreleri üzerine, PR mesafesinde hafif bir uzama olmasına rağmen, plaseboya göre istatistiksel yönden farklı bir etkisi yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 3).

V-Metabolik Etkiler: II. grup kanlarda bakılan APŞ, ALT, AST, kreatinin, total kolesterol, trigliserid ve ürik asit değerleri ile III. grup kanlarda saptan-

Tablo 1. Diltiazemin angina pektoris, egzersiz performansı ve iskemik ST segment değişiklikleri üzerine etkisi ve plasebo ile karşılaştırılması

Parametre	Plasebo	Diltiazem	p
A.P. sıklığı (ağrı atağı/hafta)	12.58 ± 1.00	4.69 ± 0.36	< 0.001
S.I. nitrat tüketimi (adet/hafta)	15.72 ± 1.26	2.93 ± 0.25	< 0.001
A.P. başlama zamanı (dakika)	3.81 ± 0.29	4.69 ± 0.29	< 0.001
1 mm ST depresyonuna kadar geçen süre (dakika)	4.28 ± 0.29	5.19 ± 0.31	< 0.001
Toplam egzersiz süresi (dakika)	7.59 ± 0.41	9.78 ± 0.51	< 0.001
Submaksimal efordaki ST depresyonu (mm)	2.17 ± 0.13	1.76 ± 0.12	< 0.001
Maksimal efordaki ST depresyonu (mm)	2.35 ± 0.13	2.02 ± 0.11	< 0.001
ST segment depresyonu düzelme süresi (dakika)	4.11 ± 0.14	3.53 ± 0.12	< 0.001

A.P. : Angina pektoris

Tablo 2. Diltiazemin hemodinamik etkileri ve plasebo ile karşılaştırılması

	Plasebo	Diltiazem	p
İstirahat			
KH (atım/dk)	91.55±2.24	85.88±2.03	< 0.001
SKB (mmHg)	136.38±2.16	131.38±1.65	< 0.001
DKB (mmHg)	82.11±2.52	81.38±1.97	> 0.05
KHxSKB/100	125.18±4.39	113.05±3.59	< 0.001
SM Egzersiz			
KH	135.94±2.92	133.44±2.83	< 0.01
SKB	161.55±1.16	162.38±1.06	> 0.05
DKB	101.22±1.63	100.44±1.78	> 0.05
KHxSKB/100	220.19±5.60	217.10±5.27	< 0.02
M Egzersiz			
KH	145.00±2.86	145.44±2.85	> 0.05
SKB	172.11±1.45	173.22±1.30	> 0.05
DKB	107.38±0.96	105.22±1.13	> 0.05
KHxSKB/100	250.48±6.09	252.00±5.47	> 0.05

KH: kalp hızı DKB: diastolik kan basıncı M: maksimal
SKB: sistolik kan basıncı SM: submaksimal

Tablo 3. Diltiazemin EKG intervalleri üzerine olan etkileri ve plasebo ile karşılaştırılması

	Plasebo	Diltiazem	p
PR (saniye)	0.14±0.004	0.15±0.004	> 0.05
QRS (saniye)	0.07±0.002	0.07±0.002	> 0.05
QTc (saniye)	0.39±0.004	0.39±0.004	> 0.05

Tablo 4. Diltiazemin Kan biyokimyası üzerine olan etkileri ve plasebo ile karşılaştırılması

	Plasebo	Diltiazem	p
APŞ (mg/ml)	92.88±1.85	92.27±2.24	> 0.05
ALT (ünite/L)	16.05±0.82	16.61±1.21	> 0.05
AST (ünite/L)	25.55±1.51	26.05±1.36	> 0.05
Kreatinin (mg/ml)	1.11±0.04	1.08±0.04	> 0.05
Total kolesterol (mg/dl)	203.00±7.23	202.11±5.88	> 0.05
Trigliserid (mg/dl)	137.27±13.77	140.88±13.42	> 0.05
Ürik asit (mg/dl)	4.31±0.35	4.32±0.34	> 0.05

APŞ: Açlık plazma şekeri

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

nan değerler arasında farklılık saptanmadı (p> 0.05) (Tablo 4).

VI- Plasebo Etkisi: Yukarıda belirtilen tüm parametreler başlangıç (I) ve plasebo sonu (II) değerleri ile istatistiksel yönden karşılaştırıldı, farklılık ol-

madığı sonucuna varıldı (p> 0.05).

VII-Yan Etkiler: 1 hastada (% 5) başağrısı, 1 hastada ise ayaklarda hafif ödem meydana geldi. Ancak her iki hastada da ilacın kesilmesi gerekmedi.

Tablo 5. Maksimal egzersizde diltiazem tedavisi ile ulaşılan yük ve plasebo ile karşılaştırılması

	Plasebo	Diltiazem	p
Yük miktarı (Watt)	79.16±3.64	93.05±4.43	< 0.001

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalar diltiazemin KH ve SKB'ni, dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacını azalttığını ortaya çıkarmaktadır (3,4,6,7). Anginanın gelişimine yol açan miyokardiyal oksijen ihtiyacı ile oksijen desteği arasındaki dengesizlik diltiazem ile azaltılmaktadır (8). Oksijen desteğinin artımı, küçük ve büyük koroner damarlardaki dilatasyonun, koroner arterioller direncin azalmasının ve iskemik miyokardiyumda kan akımının olumlu redistribüsyonunun sonucu olarak düşünülmektedir (8-10).

Diltiazemin ayrıca kollateral kan akımında da artma meydana getirdiği bildirilmiştir (8,10). Stabil angina pektorisde koroner damarlardaki sabit daralmanın üzerine egzersiz sırasında eklenen spazm, ağrı oluşumuna katkısı olan bir faktör olup (1,2), bu vazospazmın diltiazem ile önlenmesi, diltiazemin antianginal etki mekanizmalarından biri olarak düşünülmüştür (6,8). Hossack ve ark. (11) egzersiz sırasında diltiazem ile ortalama sistemik arteriyel basınçta ve sistemik rezistansda azalma saptamışlar ve bu durumun miyokardiyal oksijen ihtiyacının azalmasına olan katkısını belirtmişlerdir. Bu bilgiler diltiazemin antianginal etki mekanizmasının birden fazla faktöre bağlı olduğunu göstermektedir.

Bu çalışma da stabil angina pektorisli hastalarda diltiazemle yapılan tedavinin etkinliğini göstermektedir. Bir haftada meydana gelen angina sıklığının plasebo dönemine göre % 63 oranında azalması iyileşmenin subjektif göstergesi olarak kabul edilebilir.

Diltiazemin egzersiz anginası olan hastalardaki yararlı etkisi, yapılan egzersiz testlerinin çeşitli parametreler açısından değerlendirilmesi ile objektif olarak da ortaya çıkmaktadır. Angina pektorisin başlamasına kadar olan süre, 1 mm ST depresyonuna kadar geçen süre ve toplam egzersiz süresi diltiazem tedavisiyle belirgin şekilde uzama göstermiştir. Be-

lirtilen bu parametrelerde varılan sonuçlar literatürle uyumluluk göstermektedir (3,4,6,8,12).

Diltiazemin hemodinamik etkileri incelendiğinde istirahat ve submaksimal egzersizde kalp hızını (KH) yavaşlattığı görülmektedir. Sistolik kan basıncı (SKB) istirahat ve submaksimal efor ve maksimal eforda plasebodan farklı değildir. KH'ında azalma olması diltiazemin beklenen bir etkisidir (13). Miyokardın oksijen ihtiyacını gösterdiği kabul edilen KH x SKB (double product, rate-pressure product-RPP-) değeri (5) istirahat ve submaksimal eforda plasebo ile farklılık gösterirken, maksimal efor düzeyinde anlamlı farklılık yoktu. Maksimal egzersizde RPP'in farklı olmamasına rağmen, ST segment depresyonunun azalmış olması çelişki gibi görünse de, Tablo 5'in incelenmesinden anlaşılacağı gibi, kalbin yükü egzersiz süresindeki uzamaya bağlı olarak maksimal egzersizde artmakta (p< 0.001, diltiazem vs plasebo) ve buna bağlı olarak (artmış yük karşısında) RPP farklı değilmiş gibi görünmektedir. Miyokardın oksijen ihtiyacında artan yüke rağmen değişiklik olmaması, buna karşılık iskemik ST depresyonunun azalması, diltiazemin koroner kan akımını artırmasına ve miyokardın daha iyi perfüze olmasına bağlı olabilir (6,11).

Yaptığımız çalışmada egzersiz testinin tamamlanmasından sonra ST segment depresyonunun başlangıç (istirahat) haline gelmesi için geçen süre (ST recovery time) diltiazem tedavisiyle plaseboya göre kısalma göstermiştir (p< 0.001). Klinke ve arkadaşlarının da vardığı bu bulgu (14), diltiazemin koroner kan akımını artırıcı ve istirahat de gözlenen kalp hızını yavaşlatıcı etkisinin sonucu olarak yorumlanabilir. Diltiazem EKG intervalleri üzerinde önemli bir değişiklik meydana getirmemiştir.

Çalışmamızda diltiazem APŞ, ALT, AST, kreatinin, ürik asit, total kolesterol ve trigliserid değerlerinde herhangi bir anlamlı değişiklik yapmamıştır. Diltia-

zemin lipoprotein fraksiyonlarına olan etkilerini araştıran çalışmalarda, total kolesterol düzeyleri değişmemesine rağmen HDL-kolesterolde artma⁽¹⁵⁾ ve LDL-kolesterolde azalma⁽¹⁶⁾ meydana geldiği sonucuna varılmıştır. Bu değişikliklerin antiaterosklerotik önemi bilinmemesine rağmen, en azından beta blokörler ile tedavide görülebilen olumsuz lipid profili değişikliklerine göre önemli bir avantaj olduğu söylenebilir.

Dört haftalık diltiazem tedavisi boyunca 1 hastada ayaklarda hafif ödem, 1 hastada ise hafif baş ağrısı oluşmuş, ancak bu iki yan etki de ilacın kesilmesini gerektirmemiştir.

Bu çalışmada teknik olanaksızlıklar nedeniyle diltiazem kan düzeyi ölçülemedi. 40-200 ng/ml olarak bildirilen terapötik kan düzeyine çalışma boyunca kullanılan 180-360 mg/gün oral diltiazem dozlarıyla ulaşıldığı varsayılmıştır⁽¹³⁾. Yine aynı nedenle hastaların ambulatuvar elektrokardiyografik incelemesi yapılamamış ve diltiazemin stabil angina pektorisli hastalarda görülen sessiz iskemik ataklar üzerine olan etkisi hakkında bir fikir ileri sürülemedi. Çalışma sırasında ölçülen total kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerine diltiazemin bir etkisi olmadığı yargısına varılmış olmasına rağmen, lipoprotein fraksiyonlarının incelenememiş olması eksiklik olarak görülmektedir. Bu çalışma sonunda elde olunan bulgularla diltiazemin, stabil angina pektoris tedavisinde kullanılabilir etkin ve güvenilir bir ilaç olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Hillis LD, Braunwald E: Myocardial ischemia. *N Engl J Med* 296:971, 1977
2. Chan P, Heo J, Garibian G, et al: The role of nitrates, beta blockers, and calcium antagonists in stable angina pectoris. *Am Heart J* 116:838, 1988
3. Romano M, DiMaro T, Cotecchia R, et al: Long term management of exercise-induced myo-

cardial ischemia, diltiazem versus propranolol, a double-blind, crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 24:551, 1986

4. Hossack KF, Day B, Pool PE, et al: Long-term monotherapy of angina pectoris with diltiazem. *Aust NZ J Med* 15:221, 1985

5. Nelson RR, Gobel FL, Jorgensen CR, et al: Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation* 50:1179, 1974

6. Hossack KF, Kannagi T, Day B, Bruce RA: Long-term study of high-dose diltiazem in chronic stable exertional angina. *Am Heart J* 107:1215, 1984

7. Weiner DA, Cutler SS, Klein MD: Efficacy and safety of sustained-release diltiazem in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 57:6, 1986

8. Koiwaya Y, Nakamura M, Mitsutake A, et al: Increased exercise tolerance after oral diltiazem, a calcium antagonist, in angina pectoris. *Am Heart J* 101:143, 1981

9. Bourassa MG, Cote P, Theroux P, et al: Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and in humans. *Chest* 78 (Suppl):224, 1980

10. Matsuzaki M, Gallagher KP, Patrilli J, et al: Effects of a calcium-entry blocker (diltiazem) on regional myocardial flow and function during exercise in conscious dogs. *Circulation* 69:801, 1984

11. Hossack KF, Bruce RA, Ritterman JB, et al: Divergent effects of diltiazem in patients with exertional angina. *Am J Cardiol* 49:538, 1982

12. Frishman W, Charlap S, Kimmel B, et al: Diltiazem, nifedipine, and their combination in patients with stable angina pectoris: effects on angina, exercise tolerance, and the ambulatory electrocardiographic ST segment. *Circulation* 77:774, 1988

13. Weiner DA: Calcium channel blockers. *Med Clin North Am* 72:83, 1988

14. Klinke WP, Kuill L, Dempsey EE, Grace M: A randomized double-blind comparison of diltiazem and nifedipine in stable angina. *J Am Coll Cardiol* 12:1562, 1988

15. Pool PE, Seagren SC, Salel AF, Skallands L: Effects of diltiazem on serum lipids, exercise performance and blood pressure: randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 56:86H, 1985

16. Schulte KI, Sabellek WAM, Haertenberger A, et al: Antihypertensive and metabolic effects of diltiazem and nifedipine. *Hypertension* 8:859, 1986